



Update: Inhibitoren der Proprotein-konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9i) [CME]

Zusammenfassung: Die Hemmstoffe der PCSK9 zählen zu den wirksamsten und teuersten Lipidsenkern. Sie reduzieren das LDL-Cholesterin um 50-72% und das Lipoprotein (a) um 20-25%. Ihr klinischer Nutzen ist auch 8 Jahre nach der Zulassung der ersten beiden PCSK9-Hemmer nur schwer zu beurteilen. Ein Überlebensvorteil ist nur für Alirocumab nachgewiesen, wenn es zusätzlich zu einem Statin plus/oder Ezetimib gegeben wird. Evolocumab senkt zwar die Rate an Herzinfarkten, Schlaganfällen und Koronar-Revaskularisationen, verlängert jedoch nicht das Überleben. Die Daten für Inclisiran sind weiterhin unzureichend für eine Bewertung. Die Langzeitverträglichkeit der Therapie mit den monoklonalen Antikörpern ist mäßig, aber auf dem Niveau von Placebo. Etwa ein Viertel der Patienten klagt im ersten Behandlungsjahr über schwerwiegende Nebenwirkungen, und hiernach sind es rund 10% pro Jahr. Mindestens 5% der Studienpatienten brechen die Behandlung mittelfristig wegen Nebenwirkungen ab.

Im Jahr 2015 wurden die humanen monoklonalen Antikörper (mAK) Evolocumab und Alirocumab zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen und 5 Jahre später Inclisiran aus der Gruppe der „small interfering RNA“ (siRNA; vgl. 1). Die beiden mAK können verordnet werden zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie und der gemischten Dyslipidämie bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 8 bzw. 10 Jahren in Kombination mit einem Statin oder einer anderen lipidsenkenden Therapie, wenn die Zielwerte für das LDL-Cholesterin (LDL-C) nicht erreicht werden. Außerdem dürfen sie angewendet werden – allein oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern – bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder bei manifesten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (2, 3). Die Zulassung von Inclisiran ist stärker eingegrenzt: Kindern und Jugendlichen darf es nicht verordnet werden sowie auch nicht in der Indikation atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (4).

Kosten, Verordnungsvolumen und Rechtsstreit: Inhibitoren der Proprotein-konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9i) sind teure Lipidsenker. Die Jahrestherapiekosten für die drei zugelassenen Wirkstoffe betragen derzeit knapp 5.300 € (Apothekenverkaufspreis nach 5). Zum Vergleich: 40 mg generisches Atorvastatin kosten rund 80 € pro Jahr. Der hohe Preis und der jeweils nicht nachgewiesene Zusatznutzen (entsprechend der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 6) dürften Gründe dafür sein, dass sich die PCSK9i nicht breit durchgesetzt haben. In Deutschland wurden 2022 insgesamt 10,2 Mio. definierter Tagesdosen („defined daily dose“ = DDD) der beiden

Inhalt

Update: Inhibitoren der Proprotein-konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9i).....	9
Neue fragwürdige Therapieoption bei menopausalen Hitzewallungen	11
Daratumumab in der medikamentösen Kombinationstherapie des Multiplen Myeloms bei Patienten nach autologer Blutstammzell-Transplantation	13
Mortalität bei Patienten, bei denen durch eine antivirale Therapie das Hepatitis-C-Virus eliminiert wurde – eine populationsbasierte Analyse	14
Finanzielle Interessenkonflikte bei Leitlinienautoren – weiterhin Abhängigkeiten, die nicht im Interesse der Patienten sind	15

Dosisangaben ohne Gewähr.

mAK verordnet; das entspricht der Behandlung von etwa 28.000 Patienten (7).

Trotz schlechterer Datenlage (s.u.) wurde Evolocumab zuletzt etwa dreimal häufiger verordnet als Alirocumab. Das sind die Folgen eines langjährigen und für pharmazeutische Unternehmer (pU) sehr grundsätzlichen Rechtsstreits, in dessen Folge Alirocumab knapp zwei Jahre nicht verfügbar war. Der pU von Evolocumab sah seine Patentrechte verletzt, weil der mAK des Konkurrenten den gleichen molekularen Wirkmechanismus hat. Der Streit wurde im Mai 2023 durch den „U.S. Supreme Court“ mit einem Urteil gegen diese Ansprüche beendet (8).

Wirkweise: Zielstruktur der Hemmstoffe ist die Proprotein-konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). Dieses Enzym ist maßgeblich am Abbau des LDL-Rezeptors beteiligt. Die mAK binden an zirkulierendes PCSK9 und neutralisieren es; die siRNA verhindert dagegen dessen Synthese im Zellkern. In beiden Fällen resultiert eine Zunahme der LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen. Dadurch wird vermehrt LDL-C in die Leber aufgenommen, und das zirkulierende LDL-C sinkt. Das Ausmaß der LDL-C-Senkung wird in den Fachinformationen der mAK mit 52-72% und bei Inclisiran mit 50% angegeben. Damit sind sie sehr potente LDL-C-senkende Arzneimittel und liegen im Wirkungsbereich der Hochdosis-Statintherapie bzw. sogar darüber. Außerdem senken die PCSK9i auch das Lipoprotein (a) um 20-25%. Das LDL-C ist aber nur ein Surrogatparameter, und nicht jede LDL-C-Senkung führt zu einem klinischen Nutzen. So reduzieren beispielsweise Östrogen-/Progesteron-Präparate bei postmenopausalen Frauen das LDL-C um 15%. Dies führt jedoch nicht zu einer Abnahme, sondern zu einer leichten Zunahme kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse (vgl. 9). Daher ist bei allen Lipidsenkern stets die wichtige Frage zu stellen, ob sie auch Morbidität und Mortalität senken.